



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 41 271 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
C 07 D 251/10
A 61 K 31/53
C 07 B 43/06
C 07 B 51/00
// C07C 281/02

⑲ Aktenzeichen: 101 41 271.1
⑳ Anmeldetag: 23. 8. 2001
㉑ Offenlegungstag: 6. 3. 2003

DE 101 41 271 A 1

⑦① Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:
Endermann, Rainer, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Gahlmann, Reinhold, Dr., 42327 Wuppertal, DE;
Raddatz, Siegfried, Dr., 51065 Köln, DE; Meijere,
Armin de, Prof. Dr., 37077 Göttingen, DE; Belov,
Vladimir N., Dr., 37083 Göttingen, DE; Sokolov,
Viktor V., Dr., St. Petersburg, RU

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

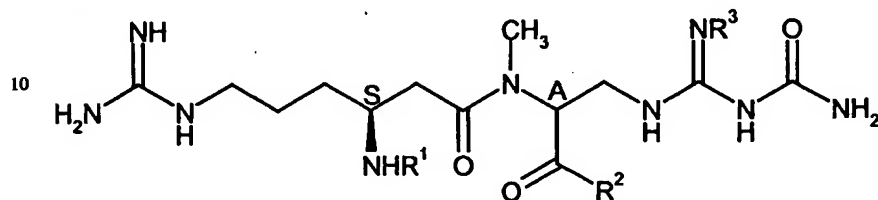
- ⑤④ Neue Tetrahydro-1,3,5-triazin-2-on-Derivate und ihre Verwendung
- ⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft neue 1,2,3,4-Tetrahydro-1,3,5-triazin-2-on-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren.

DE 101 41 271 A 1

Beschreibung

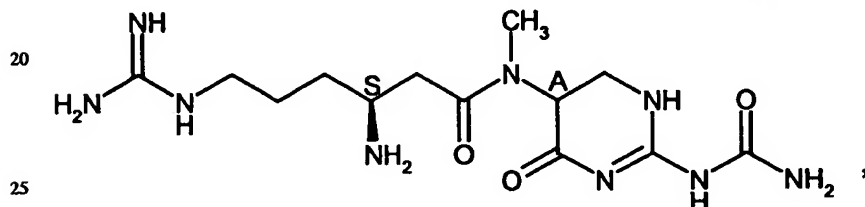
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue 1,2,3,4-Tetrahydro-1,3,5-triazin-2-on-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren.

[0002] Die EP-A-0339596 offenbart Antibiotika der Formel

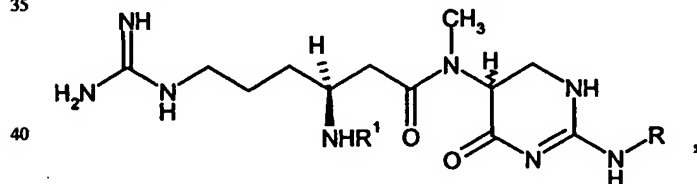


die durch Kultivieren eines Mikroorganismus der Gattung Flexibacter erhalten werden.

[0003] Spezifisch werden dort auch die folgenden Verbindungen beschrieben

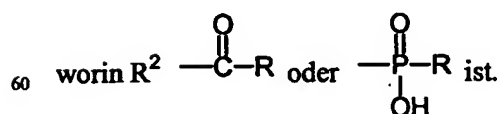
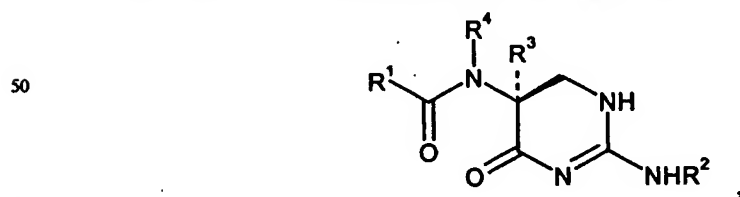


in denen das A-Kohlenstoffatom die S-Konfiguration aufweist (TAN-1057A) oder die R-Konfiguration aufweist (TAN-1057B). Y. Funabashi et al., Tetrahedron 49, 13, 1993 beschreiben die chemische und strukturelle Charakterisierung von TAN-1057A und TAN-1057B. N. Katayama et al., J. Antibiotics 46, 606, 1993 berichten über die Taxonomie der TAN-1057-erzeugenden Organismen sowie die biologischen Eigenschaften des TAN-1057. Totalsynthesen der TAN-1057-Verbindungen wurden von C. Yuan und R.M. Williams in J. Am. Chem. Soc. 119, 11777, 1997 und A. de Meijere et al. in Eur. J. Org. Chem. 1998, 777 veröffentlicht. Erste Derivate der TAN-1057-Verbindungen wurden durch R.M. Williams in J. Antibiotics 51, 189, 1998 beschrieben. Die Derivatisierungen betreffen weitgehend den cyclischen Amidinoharnstoff-Teil des Moleküls. So werden z. B. Derivate des Typs

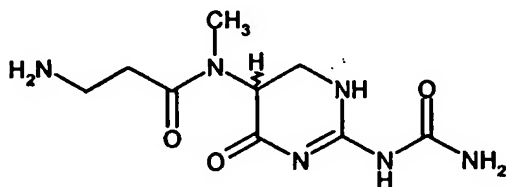
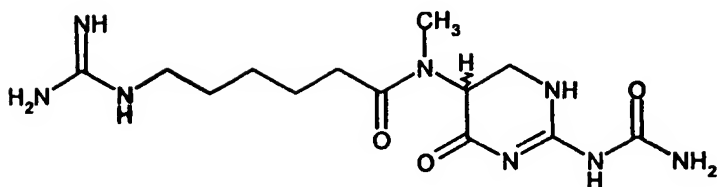


worin R Ac, C₆H₅, COOMe, SO₂Me sowie CO₂CH₂Ph darstellt, beschrieben.

[0004] Die WO-A-99/07685 und US-6,110,925 offenbaren am cyclischen Amidinoharnstoff-Teil des Moleküls acylierte und darüber hinaus phosphorylierte Derivate der allgemeinen Formel

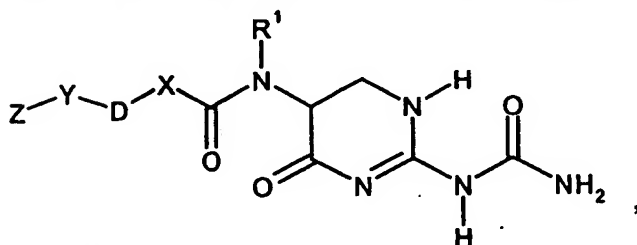


[0005] Zwei Derivatisierungen (J. Antibiotics 51, 189, 1998) betreffen den (S)-β-Homoarginin-Teil:



[0006] Diese Derivatisierungen führten jedoch zu einem vollständigen Verlust der biologischen Aktivität.

[0007] Die WO-A-00/12484 offenbart Antibiotika der allgemeinen Formel

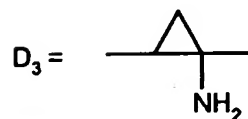
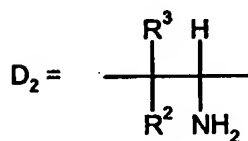
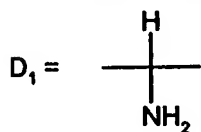


worin unter anderem

X eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_m-$ darstellt, worin m 0, 1 oder 2 ist,

und

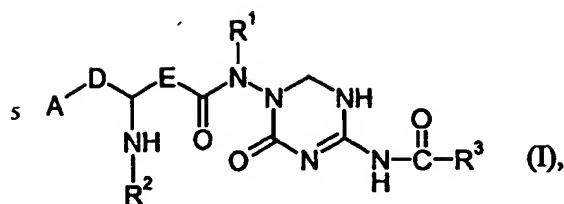
D ausgewählt wird aus Gruppen der Formeln D₁ bis D₃



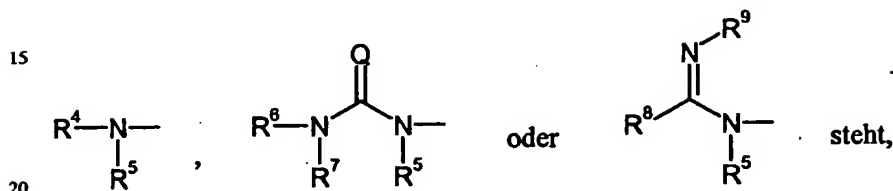
[0008] In der EP-A-1113008 werden weitere 4-Oxo-2-ureido-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-Derivate mit antibakterieller und antiprotozoaler Wirkung beschrieben.

[0009] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, alternative Verbindungen zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin, die durch sensitive Erreger, insbesondere Staphylokokken, hervorgerufen werden, zur Verfügung zu stellen, die zudem im Vergleich zu TAN-1057AJB die Möglichkeit einer einfacheren synthetischen Zugänglichkeit bieten.

[0010] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher
 R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,
 A für eine Gruppe der Formel



worin

$\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ und R^7 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Benzyl und Pyridylmethyl besteht,

R^8 Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

Q für doppelt gebundenes O oder S oder für eine doppelt gebundene Gruppe der Formel $\text{N}-\text{R}^9$ steht,

R^9 jeweils die oben angegebene Bedeutung von R^4 hat,

D für eine (C_2-C_6) -Alkandiyl-Gruppe steht, die gegebenenfalls ein- bis zweifach gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkanoyloxy oder durch eine Oxo-Gruppe substituiert ist,

E für eine Bindung oder für die Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-$ steht,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

und

R^3 Wasserstoff, Amino, Acetylamino, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeutet, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

[0011] Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen auch ihre Prodrugs ein.

[0012] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen im Gegensatz zu den Verbindungen der WO 00/12484 kein Stereozentrum im zentralen Ring auf, was die Zahl der insgesamt möglichen Stereoisomeren verringert und somit Herstellung und Reinigung der Verbindungen vereinfacht. Sie können in Abhängigkeit von den Substituenten jedoch in verschiedenen stereoisomeren Formen auftreten, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomere als auch die Diastereomere sowie deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomere in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

[0013] Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

[0014] Die erfindungsgemäßen Stoffe der allgemeinen Formel (I) können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

[0015] Pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

[0016] Pharmazeutisch verträgliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydrobietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

[0017] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate, vorliegen.

[0018] $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl bzw. (C_1-C_4) -Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und bevorzugt seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

[0019] (C_2-C_6) -Alkandiyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiyl-Rest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkandiyl-Rest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt ist ein 1,ω-Alkandiyl-Rest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl und Pentan-1,5-diyl.

[0020] (C₃-C₇)-Cycloalkyl bzw. (C₃-C₅)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 bzw. 3 bis 5 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein Cycloalkyl-Rest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen. Beispielshaft seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

[0021] (C₁-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

[0022] (C₁-C₁₀)-Aroyl steht im Rahmen der Erfindung entsprechend für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugter Aroylrest ist Benzoyl.

[0023] (C₁-C₆)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und bevorzugt seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und t-Butoxy.

[0024] (C₁-C₆)-Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl und Pivaloyl.

[0025] (C₁-C₆)-Alkanoyloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyrox, i-Butyrox, Pivaloyloxy und n-Hexanoyloxy.

[0026] (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und bevorzugt seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

[0027] Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

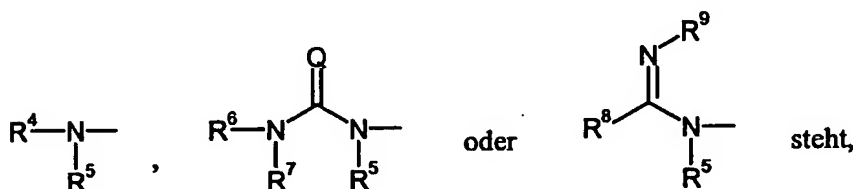
[0028] Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

[0029] Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

[0030] Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

A für eine Gruppe der Formel



worin

R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Acetyl besteht,

R⁸ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

Q für doppelt gebundenes O oder für eine doppelt gebundene Gruppe der Formel N-R⁹ steht,

R⁹ jeweils die oben angegebene Bedeutung von R⁴ hat,

D für (C₃-C₅)-Alkandiy l steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch eine Oxo-Gruppe substituiert ist,

E für eine Bindung steht oder für die Gruppe der Formel -CH₂- steht,

R² für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

und

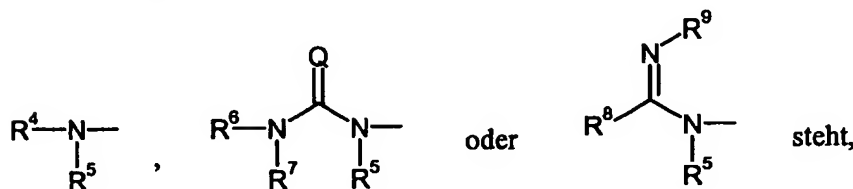
R³ Amino, Acetylamino, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl bedeutet.

[0031] Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R¹ für Methyl steht,

A für eine Gruppe der Formel



worin

R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R⁸ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

Q für eine doppelt gebundene Gruppe der Formel N-R⁹ steht,

R⁹ jeweils die oben angegebene Bedeutung von R⁴ hat,

D für geradkettiges (C₃-C₅)-Alkandiyl steht,

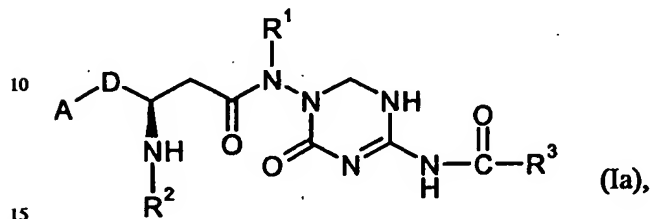
E für die Gruppe der Formel -CH₂- steht,

R² für Wasserstoff steht,

und

5 R³ Amino, Acetylamino, Methyl oder Cyclopropyl bedeutet.

[0032] Ganz besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



in welcher

A, D, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben

und

20 R³ Amino oder Methyl bedeutet.

[0033] Ebenso sind ganz besonders bevorzugt die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R¹ für Methyl steht.

[0034] Ebenso sind ganz besonders bevorzugt die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

25 in welcher

R² für Wasserstoff steht.

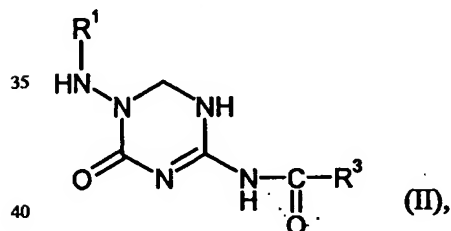
[0035] Ebenso sind ganz besonders bevorzugt die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

E für die Gruppe der Formel -CH₂- steht.

30 [0036] Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel

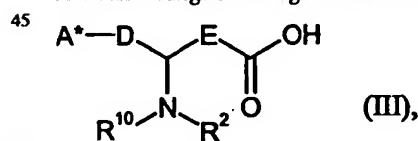
(I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

R¹ und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

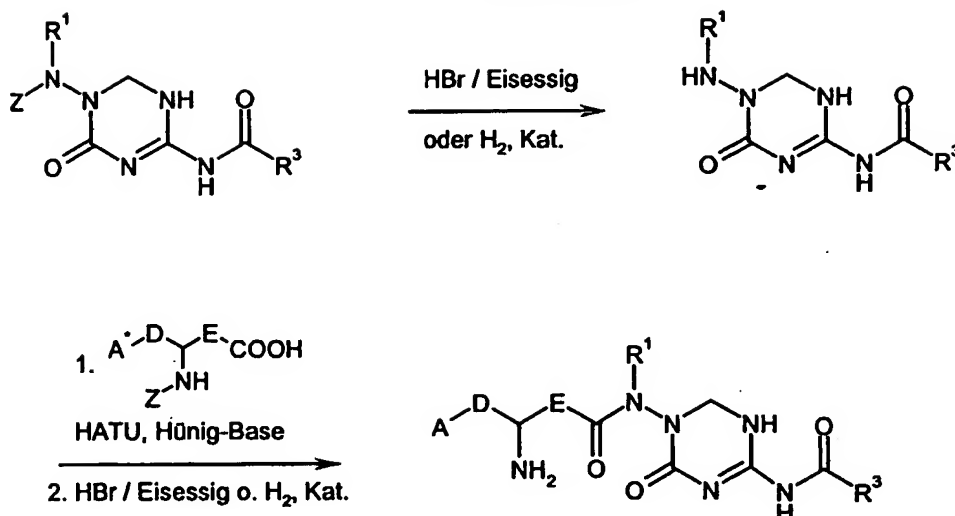
D, E und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

R¹⁰ für eine Aminoschutzgruppe, vorzugsweise für tert.-Butoxycarbonyl ("Boc") oder Benzyloxycarbonyl ("Z") steht,

und

55 A* für eine der oben unter A aufgeführten Formeln steht, wobei in diesen gegebenenfalls vorhandene freie Amino- und/oder Imino-Gruppen in vorzugsweise durch tert.-Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl geschützter Form vorliegen, in inerten Lösungsmitteln in Anwesenheit eines Amid-Kupplungsreagenzes und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt und gegebenenfalls in einem letzten Schritt die jeweiligen Aminoschutzgruppen nach üblichen Methoden abgespalten.

60 [0037] Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Formelschema 1 beispielhaft erläutert werden:



[0038] Als Kupplungsmittel in der Reaktion des Amins der allgemeinen Formel (II) mit der Carbonsäure der allgemeinen Formel (III) können bekannte Reagenzien wie z. B. [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium]hexafluorophosphat (HATU) oder [Brom-trispyrrolidino-phosphonium]hexafluorophosphat (PyBroP) verwendet werden, da mit ihnen die Kupplung glatt und mit hohen Ausbeuten verläuft.

[0039] Als Aminoschutzgruppe können jeweils die üblichen in der Peptidchemie verwendeten Aminoschutzgruppen eingesetzt werden. Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichloroethoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Isovaleroyl, 2-Chloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brom-benzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Benzyloxymethylen, Benzyl, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl oder Triphenylmethyl, wobei tert.-Butoxycarbonyl und Benzyloxycarbonyl besonders bevorzugt sind.

[0040] Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt jeweils nach konventionellen Verfahren (vgl. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Auflage, John Wiley and Sons, New York, 1991), und zwar vorzugsweise tert.-Butoxycarbonyl mit Salzsäure in Dioxan oder mit Trifluoressigsäure, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl mit Piperidin und Benzyloxycarbonyl durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Katalysatoren wie z. B. Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Kohle, Palladium(II)-chlorid oder Platin, oder mit Bromwasserstoff in Eisessig.

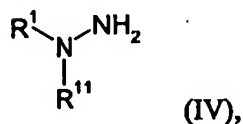
[0041] Die Reaktionen werden in der vorliegenden Erfindung in inerten organischen Lösungsmitteln durchgeführt, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether wie Diethylether, 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan oder Tetrachlorethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, Nitromethan, Dimethylformamid, Acetonitril oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösungsmittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril.

[0042] Die Reaktionen werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von 0°C bis 70°C durchgeführt. Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

[0043] Als Basen für die erfindungsgemäßen Verfahren können im allgemeinen Natrium- oder Lithiumbistrimethylsilylamid, Alkalimetallhydroxide wie Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Alkalimetallcarbonate wie Natriumcarbonat oder -hydrogencarbonat, Alkalimetallacetate wie Natriumacetat oder Kaliumacetat, Natriumhydrid, organische Tri(C₁-C₆)alkylamine wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, oder Heterocyklen wie 1,4-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, N-Methylpiperidin oder N-Methylmorpholin eingesetzt werden. Bevorzugt sind Diisopropylethylamin, Triethylamin und N-Methylmorpholin.

[0044] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden [vgl. WO-A-00/12484 und H.M.M. Bastiaans et al., Tetrahedron Lett. 35, 7659 (1994)].

[0045] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können hergestellt werden, indem man Hydrazinderivate der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat

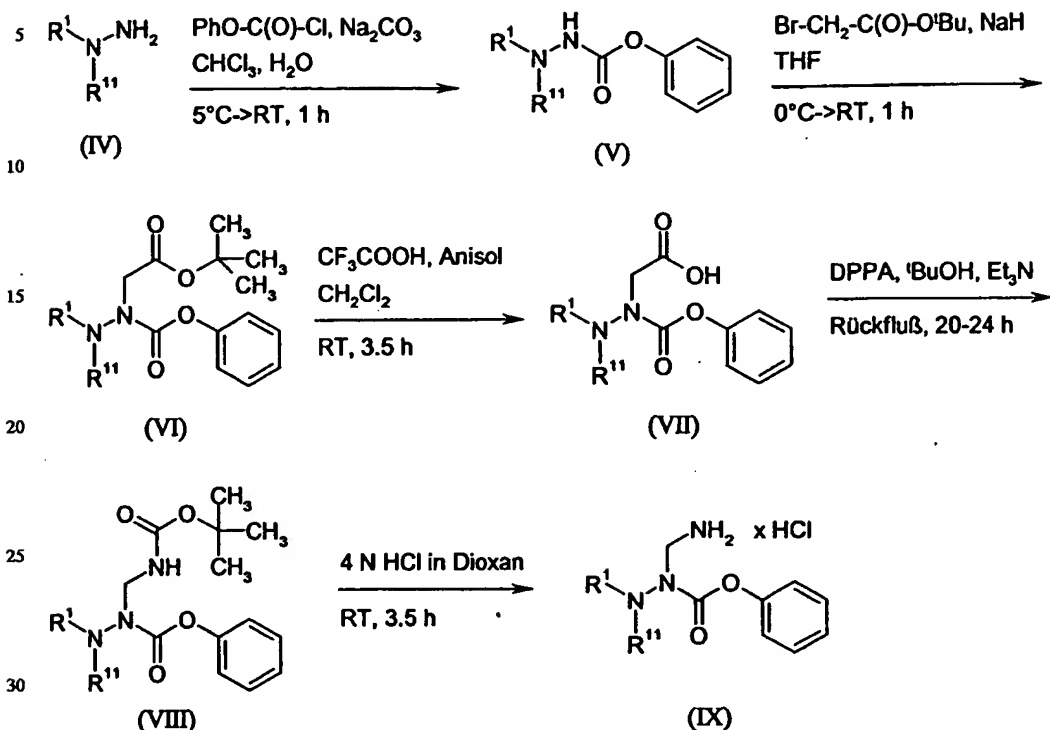
und

R^{11} für eine geeignete Aminoschutzgruppe, vorzugsweise für Benzyloxycarbonyl ("Z") steht,

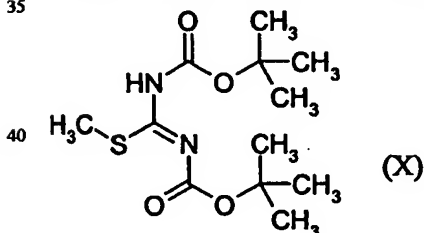
in einer mehrstufigen Reaktionssequenz gemäß nachstehendem Formelschema 2 zunächst in Verbindungen der allgemei-

nen Formel (IX) überführt:

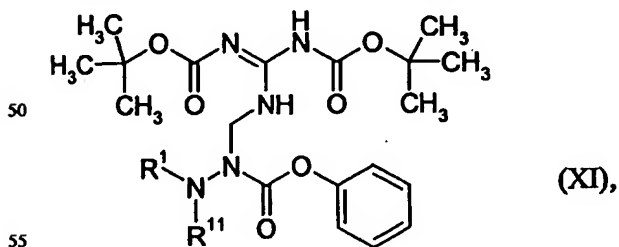
Reaktionsschema 2



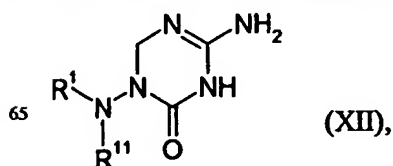
die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sodann in einem inerten Lösungsmittel in Anwesenheit einer Base und von Quecksilber(II)-Salzen mit einer Verbindung der Formel (X)



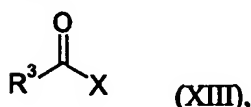
45 zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



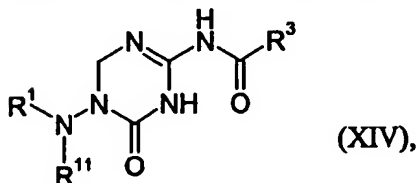
in welcher R^1 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt, anschließend unter saurer Abspaltung der tert.-Butoxycarbonylgruppen und nachfolgender Behandlung mit einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



in welcher
 R^1 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,
 cyclisiert, dann mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher
 R^3 die oben angegebene Bedeutung hat
 und
 X für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Chlor oder Brom, oder im Sinne eines Carbonsäureanhydrids
 für eine geeignete Carboxylat-Gruppe, wie beispielsweise $\text{R}^3\text{-C(O)-O-}$, steht,
 gegebenenfalls in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



in welcher
 R^1 , R^3 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,
 umsetzt und abschließend die Schutzgruppe Z unter üblichen Bedingungen abspaltet.

[0046] Die Reaktionen werden in inerten organischen Lösungsmitteln durchgeführt, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether wie Diethylether, 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan oder Tetrachlorethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, Nitromethan, Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösungsmittel oder Gemische einzelner Lösungsmittel mit Wasser einzusetzen. Bevorzugt ist bei den Verfahrensschritten (IX) + (X) → (XI) und (XII) + (XIII) → (XIV) jeweils Dimethylformamid.

[0047] Die Reaktionen werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von 0°C bis 100°C durchgeführt. Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

[0048] Als Base für die Cyclisierung im Verfahrensschritt (XI) → (XII) können im allgemeinen organische Tri-(C₁-C₆)-alkylamine wie Triethylamin oder Diisopropyl-ethylamin, 1,1,3,3-Tetramethylguanidin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, N-Methylpiperidin oder N-Methylmorpholin eingesetzt werden. Bevorzugt ist 1,1,3,3-Tetramethylguanidin.

[0049] Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (X) und (XIII) sind jeweils kommerziell erhältlich, an sich bekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar [vgl. z. B. A.S. Dutta, J.S. Morley, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1975, 1712-1720; N.S. Chandrakumar, Synth. Commun. 26, 2613-2626 (1996)].

[0050] Die Naturstoffderivate der vorliegenden Erfindung weisen interessante pharmakologische Wirkungen auf. Insbesondere weisen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine antibakterielle Wirkung auf und sind daher bei der Bekämpfung von bakteriellen Infektionen bei Menschen und Tieren wirksam.

Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)

[0051] Die MHK wurde im Flüssigdilutionstest bestimmt. Übernachtskulturen der Testkeime (*S. aureus* 133) wurden 1 : 1000 in fötalem Kälberserum (FKS) verdünnt und mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1 : 2) inkubiert.

Ergebnisse

[0052] Die Kulturen wurden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert. Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftrat, wurde als MHK definiert. Die Verbindung aus Beispiel III zeigte einen MHK-Wert von 3,2 µg/ml gegen *S. aureus* 133.

[0053] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen eine antibakterielle Wirkung, speziell gegen Staphylokokken auf. Diese Eigenschaft ermöglicht ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

[0054] Mit ihrer Hilfe können diese Erreger bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

[0055] Sie sind gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

[0056] Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen oder Exzipienten eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

[0057] Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d. h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, buccal, rektal oder äußerlich wie z. B. transdermal, insbesondere bevorzugt oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z. B. als subkutanes Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

5 [0058] Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u. a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Kon-

10 zentration des Wirkstoffs 0,5–90 Gew.-% betragen, d. h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

[0059] Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerte, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiemittel.

15 [0060] Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

[0061] Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel wie z. B. Paraffine, pflanzliche Öle (z. B. Sesamöl), Alkohole (z. B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z. B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z. B. Talkum oder Silikate), Zucker (z. B. Milchsucker),

20 Emulgiermittel, Dispergiemittel (z. B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumsulfat).

[0062] Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

25 [0063] Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

[0064] Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bei oraler Applikation in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 100, vorzugsweise 0,5 bis 50 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugs-

30 weise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 50, insbesondere 0,5 bis 30 mg/kg, Körpergewicht.

[0065] Es kann aber gegebenenfalls vorteilhaft sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und vom Körpergewicht des behandelten Objekts, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation, sowie dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

35 [0066] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und, um eine Wirkungssteigerung zu erreichen, auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

40

45

50

55

60

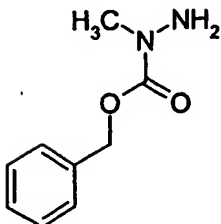
65

Verwendete Abkürzungen

| | | |
|----------------|--|----|
| aq. | wässrig | |
| CI | chemische Ionisation (bei MS) | 5 |
| DC | Dünnschichtchromatographie | |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid | 10 |
| DPPA | Diphenylphosphorylazid | |
| EI | Elektronenstoß-Ionisation (bei MS) | |
| ESI | Elektrospray-Ionisation (bei MS) | 15 |
| HATU | <i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat | 20 |
| i. Vak. | im Vakuum | |
| LC-MS | Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie | |
| MS | Massenspektroskopie | 25 |
| NMR | Kernresonanzspektroskopie | |
| R _f | Retentionsindex (bei DC) | 30 |
| R _t | Retentionszeit | |
| Sdp. | Siedepunkt | |
| Schmp. | Schmelzpunkt | 35 |
| THF | Tetrahydrofuran | |
| TFA | Trifluoressigsäure | 40 |
| Zers. | Zersetzung | |

Ausgangsverbindungen

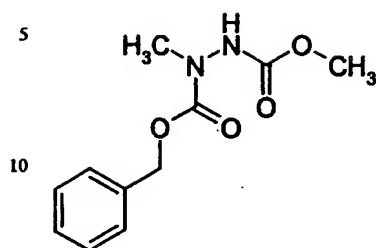
Beispiel 1

*N*¹-Methylcarbazonsäurebenzylester

[0067] Zu einer Lösung von Methylhydrazin (18.4 g, 0.400 mol) und Triethylamin (40.5 g, 0.400 mol) in Chloroform (300 ml) wird unter Rühren und Eiskühlung Benzylchlorformiat (95%ig, 71.7 g, 0.400 mol) innerhalb 2 h zugetropft. Man rührt noch 2 h bei Raumtemperatur, wäscht mit 0.5 l 8%iger Natriumcarbonat- und weiter mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknet schnell über Kaliumcarbonat und engt i. Vak. ein. Man destilliert den Rückstand über eine 30-cm-Vigreux-Kolonne und erhält 56.6 g (78.5%) der Zielverbindung vom Sdp. 102–105°C (0.4 Torr).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.12 (s, 3 H), 4.15 (br. s, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 7.30–7.38 (m, 5 H).

Beispiel 2

N²-Methoxycarbonyl-N¹-methylcarbazonsäurebenzylester

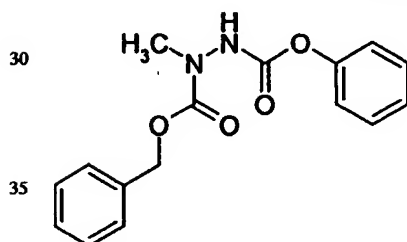
- 15 **[0068]** Zu einer Lösung des Carbazates aus Beispiel 1 (10.82 g, 60.0 mmol) in Chloroform (80 ml) wird unter Rühren und Eiskühlung zuerst in einer Portion eine Lösung von Natriumcarbonat (8.0 g, 75 mmol) in Wasser (80 ml), und dann frisch destilliertes Methylchlorformiat (7.09 g, 75.0 mmol) innerhalb 20 min. zugegeben. Man rührt noch 30 min. unter Kühlung und 1 h bei Raumtemperatur, trennt die Chloroformphase ab, verdünnt mit Dichlormethan, wäscht nacheinander mit 10%iger Citronensäure, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über MgSO₄ und konzentriert i. Vak. Man destilliert den Rückstand ohne Vigreux-Kolonne und erhält 11.50 g (80.4%) der Zielverbindung vom Sdp. 122–126°C (0.3 Torr).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.18 (br. s, 3 H), 3.72 (br. s, 3 H), 5.15 (s, 2 H), 6.9 (br., 1 H), 7.30–7.40 (m, 5 H).

MS (EI): m/z (%): 238 (0.4) [M⁺], 120 (12), 91 (100) [C₇H₇⁺].

25

Beispiel 3

N¹-Methyl-N²-phenoxycarbonylcarbazonsäurebenzylester

- 40 **[0069]** Zu einer Lösung des Carbazates aus Beispiel 1 (11.42 g, 63.4 mmol) in Chloroform (80 ml) wird unter Rühren und Eiskühlung zuerst in einer Portion eine Lösung von Natriumcarbonat (7.5 g, 70.8 mmol) in 80 ml Wasser, und Phenylchlorformiat (9.68 g, 60.0 mmol, 97%ig) innerhalb 75 min. zugegeben. Man rührt noch 1.5 h unter Kühlung, verdünnt mit Chloroform (150 ml) und Wasser (100 ml), wäscht die Chloroformphase nacheinander mit Wasser, 1 N Schwefelsäure, wieder Wasser und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über MgSO₄ und konzentriert i. Vak. Man chromatographiert den Rückstand an 400 g Kieselgel, Eluent Dichlormethan-Diethylether (1 : 0 → 10 : 1), und erhält 13.4 g (74.4%) der Zielverbindung als ein zähes gelbliches Öl.

R_f = 0.51 (Diethylether-Dichlormethan 1 : 10).

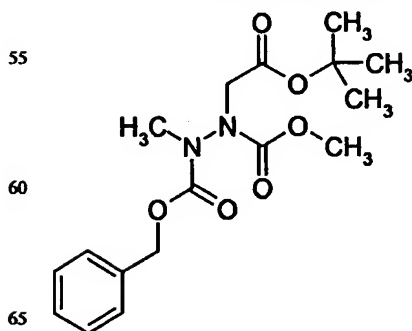
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.26 (br. s, 3 H), 5.21 (br. s, 2 H), 7.00–7.40 (m, 11 H).

MS (EI): m/z (%): 300 (6) [M⁺], 120 (10), 91 (100) [C₇H₇⁺].

50

Beispiel 4

(2-Benzyloxycarbonyl-1-methoxycarbonyl-2-methylhydrazino)essigsäure-tert.-butylester



- [0070]** Zu einer Suspension von Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl, 1.8 g, 45 mmol) in THF (150 ml) wird unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung des Carbazates aus Beispiel 2 (9.17 g, 38.5 mmol) in THF (50 ml) innerhalb

10 min. zugetropft, und nach weiteren 10 min. tert.-Butylbromacetat (8.19 g, 42.0 mmol) innerhalb 5 min. zugegeben. In wenigen Minuten fällt der Niederschlag des Natriumbromids aus. Das Gemisch wird noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser (150 ml) versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wäscht man mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über MgSO_4 und konzentriert i. Vak. Man chromatographiert den Rückstand an 400 g Kieselgel, Eluent Dichlormethan-Diethylether (1 : 0 \rightarrow 20 : 1), und erhält 11.45 g (84.4%) der Zielverbindung als ein zähes farbloses Öl.

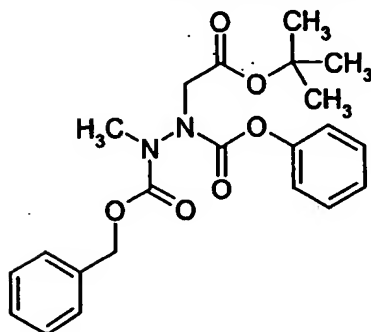
$R_f = 0.50$ (Diethylether-Dichlormethan 1 : 20).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.46$ (s, 9 H), 3.22, 3.26, 3.28 und 3.30 (s, zus. 3 H), 3.58–3.80 (m, 4 H), 4.42, 4.52, 4.63 und 4.72 (vier d, zus. 1 H), 5.04–5.23 (m, 2 H), 7.28–7.40 (m, 5 H).

MS (CI): m/z 352 [M^+].

Beispiel 5

(2-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-phenoxy-carbonylhydrazino)essigsäure-tert.-butylester



[0071] Zu einer Suspension von Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl, 2.0 g, 50 mmol, mit 15 ml THF gewaschen) in THF (150 ml) wird unter Rühren und Abkühlung auf -10°C eine Lösung des Carbazates aus Beispiel 3 (13.3 g, 44.3 mmol) in THF (20 ml) innerhalb 5 min. zugetropft, und nach weiteren 5 min. tert.-Butylbromacetat (9.80 g, 50.2 mmol) innerhalb 2 min. zugegeben. In wenigen Minuten fällt der Niederschlag des Natriumbromids aus. Das Gemisch wird noch 1 h bei -10°C gerührt und wie bei der Verbindung des Beispiels 4 beschrieben aufgearbeitet. Soweit das Produkt laut DC-Kontrolle fast sauber anfällt, ist die chromatographische Reinigung überflüssig. Man engt in diesem Fall die getrocknete organische Phase zuerst im Vakuum, zuletzt bei 1 Torr ein und erhält 17.8 g (96.9%) der Zielverbindung als ein zähes farbloses Öl.

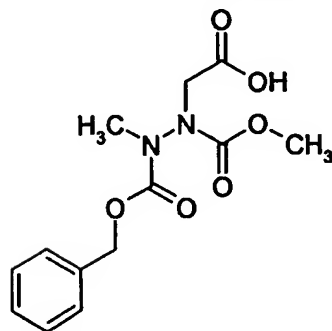
$R_f = 0.55$ (Diethylether-Dichlormethan 1 : 30).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.50$ (s, 9 H), 3.33, 3.36, 3.41 und 3.44 (s, zus. 3 H), 3.71–3.97 (m, 1 H), 4.63–4.83 (m, 1 H), 5.13–5.37 (m, 2 H), 6.90–7.40 (m, 10 H).

MS (EI): m/z (%): 414 (4) [M^+], 358 (7) [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8^+$], 313 (4) [$\text{M}-\text{COOC}_4\text{H}_9^+$], 265 (8), 239 (9), 184 (8), 150 (7), 120 (6), 91 (100) [C_7H_7^+], 57 (19) [C_4H_9^+].

Beispiel 6

(2-Benzyloxycarbonyl-1-methoxycarbonyl-2-methylhydrazino)essigsäure



[0072] Zu einer Lösung des Esters aus Beispiel 4 (11.43 g, 32.4 mmol) und Anisol (3.89 g, 36.0 mmol) in Dichlormethan (160 ml) wird unter Rühren eine Lösung von Trifluoressigsäure (25 ml) in Dichlormethan (160 ml) innerhalb 5 min. zugegeben. Nach 3.5 h wird die Lösung i. Vak. konzentriert und der Rest von TFA über eine zweimalige Kodestillation mit je 50 ml Toluol i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether (150 ml) gelöst und mit einer Lösung von Natriumcarbonat (17 g) in Wasser (250 ml) verteilt in drei Portionen gewaschen. Die Soda-Auszüge werden mit Diethylether gewaschen und vorsichtig mit 10%iger Salzsäure angesäuert. Die saure Emulsion extrahiert man sorgfältig mit Diethylether, wäscht mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über MgSO_4 und konzentriert i. Vak. möglichst vollständig. Man erhält 9.31 g der Zielverbindung (94%) als ein farbloses Glas.

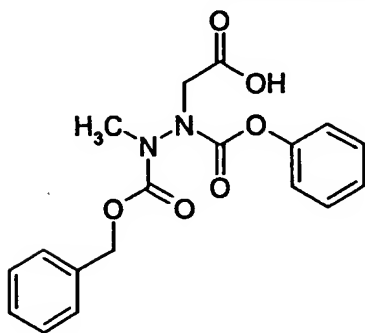
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.20$ –3.22 (drei s, zus. 3 H), 3.60–3.80 (vier s, zus. 3 H), 3.75–4.80 (m, 2 H), 5.05–5.22 (m, 2 H),

7.30–7.40 (m, 5 H), 10.75 (br. s, 1 H).

MS (EI): m/z (%): 296 (4) [M^+], 120 (18), 91 (100) [$C_7H_7^+$].

Beispiel 7

(2-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-phenoxy-carbonylhydrazino)essigsäure



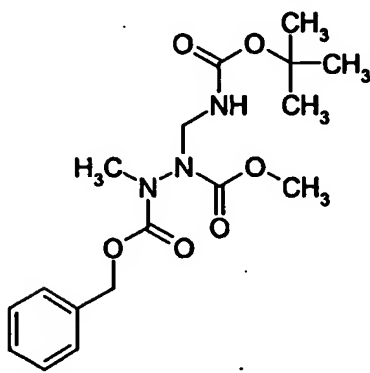
[0073] Diese Verbindung wurde aus dem Ester des Beispiels 5 wie für Beispiel 6 beschrieben mit 97.4%iger Ausbeute dargestellt. Da die Phenoxy-carbonylgruppe relativ basenlabil ist, wurde in diesem Fall bei der Aufarbeitung gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung anstelle der Natriumcarbonat-Lösung verwendet.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3.29, 3.31, 3.36 und 3.38 (s, zus. 3 H), 3.88–4.86 (m, 2 H), 5.12–5.37 (m, 2 H), 6.83–7.40 (m, 10 H), 10.19 (br. s, 1 H).

MS (EI): m/z (%): 358 (3) [M^+], 265 (3), 223 (3), 184 (8), 120 (11), 91 (100) [$C_7H_7^+$].

Beispiel 8

N^2 -tert.-Butoxycarbonylamino-methyl- N^2 -methoxycarbonyl- N^1 -methylcarbazonsäurebenzylester



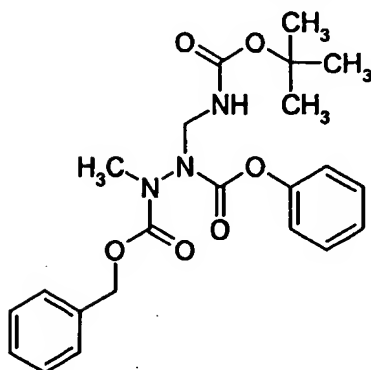
[0074] Man erhitzt eine Lösung der Säure aus Beispiel 6 (9.03 g, 30.5 mmol), DPPA (11.0 g, 38.7 mmol, 97%ig) und Triethylamin (7.85 g, 78.0 mmol) in tert.-Butylalkohol (150 ml) 20 h unter Rückfluss. Man kühlt ab, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht nacheinander mit 10%iger Citronensäure, Wasser, gesättigter $NaHCO_3$ - und $NaCl$ -Lösung, trocknet über $MgSO_4$ und konzentriert i. Vak. Man chromatographiert den Rückstand an 400 g Kieselgel, Eluent Dichlormethan-Diethylether (1 : 0 \rightarrow 10 : 1), und erhält 7.70 g (68.7%) der Zielverbindung als ein gelbliches Glas.

R_f = 0.31 (Diethylether-Dichlormethan 1 : 10).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.42 (s, 9 H), 3.14, 3.17 und 3.19 (s, zus. 3 H), 3.57, 3.72, 3.74 und 3.80 (s, zus. 3 H), 4.60–4.92 (m, 2 H), 5.04–5.50 (m, 3 H), 7.30–7.40 (m, 5 H).

MS (EI): m/z (%): 367 (1) [M^+], 120 (39), 105 (33), 91 (100) [$C_7H_7^+$], 57 (25) [$C_4H_9^+$].

Beispiel 9

N²-tert.-Butoxycarbonylaminomethyl-N¹-methyl-N²-phenoxycarbonylcarbazonsäurebenzylester

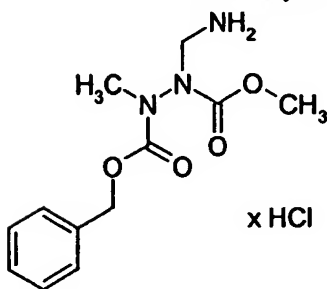
[0075] Diese Verbindung wurde aus der Säure des Beispiels 7 wie für Beispiel 8 beschrieben mit 73.1%iger Ausbeute dargestellt.

R_f = 0.50 (Diethylether-Dichlormethan 1 : 10).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9 H), 3.27, 3.28, 3.33 und 3.34 (s, zus. 3 H), 4.53–5.50 (m, 5 H), 6.80–7.40 (m, 10 H).

MS (EI): m/z (%): 429 (1) [M⁺], 300 (27), 120 (10), 91 (100) [C₇H₇⁺], 57 (20) [C₄H₉⁺].

Beispiel 10

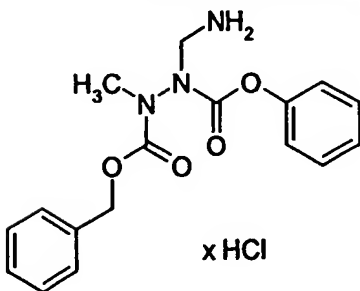
N²-Aminomethyl-N²-methoxycarbonyl-N¹-methylcarbazonsäurebenzylester-Hydrochlorid

[0076] Zur Verbindung des Beispiels 8 (7.67 g, 20.9 mmol) gibt man zuerst Dioxan (1 ml) und erwärmt etwas, um die Viskosität zu vermindern. Zu diesem auf Raumtemperatur abgekühlten Gemisch gibt man 4 NHCl in Dioxan (34 ml) unter ständigem Rühren zu. In 10–15 min. fällt ein dichter Niederschlag des Produkts aus. Man lässt noch 3.5 h bei Raumtemperatur stehen, verdünnt mit Diethylether (150 ml), rührt noch 15 min., saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn mehrmals mit Diethylether und trocknet im Rotationsverdampfer im Vakuum, zuletzt bei 1 Torr bei 40°C. Man erhält 5.72 g (90.1%) der Zielverbindung vom Schmp. 173–175°C.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 3.08, 3.10, 3.14 und 3.16 (s, zus. 3 H), 3.55, 3.57, 3.72 und 3.74 (s, zus. 3 H), 4.43–4.76 (m, 2 H), 4.92–5.28 (m, 2 H), 7.28–7.42 (m, 5 H), 8.72 (br. s, 3 H).

MS (ESI): 268 [M⁺].

Beispiel 11

N²-Aminomethyl-N¹-methyl-N²-phenoxycarbonylcarbazonsäurebenzylester-Hydrochlorid

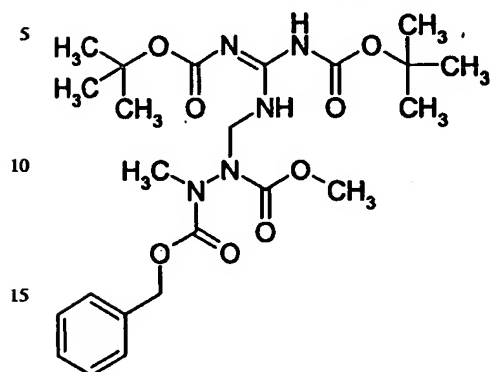
[0077] Diese Verbindung wurde aus der Verbindung des Beispiels 9 wie für Beispiel 10 beschrieben mit 93.1%iger Ausbeute als farbloser Feststoff vom Schmp. 167–168°C dargestellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 3.17, 3.22, 3.25 und 3.30 (s, zus. 3 H), 4.57–5.38 (m, 4 H), 6.80–7.47 (m, 10 H), 9.83 (br. s, 3 H).

MS (ESI): 330 [M⁺].

Beispiel 12

N²-(2,3-Di-tert.-butoxycarbonylguanidino)methyl-N²-methoxycarbonyl-N¹-methylcarbazonsäure-benzylester



[0078] Zu einem Gemisch des festen Aminoal-Hydrochlorids aus Beispiel 10 (324 mg, 1.07 mmol), N,N'-Di-tert.-butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff (311 mg, 1.07 mmol) und Quecksilber(II)-chlorid (291 mg, 1.07 mmol) gibt man unter Rühren DMF (5 ml) und Triethylamin (330 mg, 3.27 mmol). Die resultierende klare Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur im geschlossenen Kolben weitergerührt, wobei innerhalb von 20 min. ein farbloser Niederschlag ausfällt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und durch Celite[®] abgesaugt. Das Filtrat wäscht man dreimal mit Wasser, gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über MgSO₄ und konzentriert i. Vak. Man chromatographiert den Rückstand an 70 g Kieselgel, Eluent Dichlormethan-Diethylether (20 : 1) und erhält 470 mg (86%) der Zielverbindung als ein farblores Glas.

R_f = 0.29 (Diethylether-Dichlormethan 1 : 20).

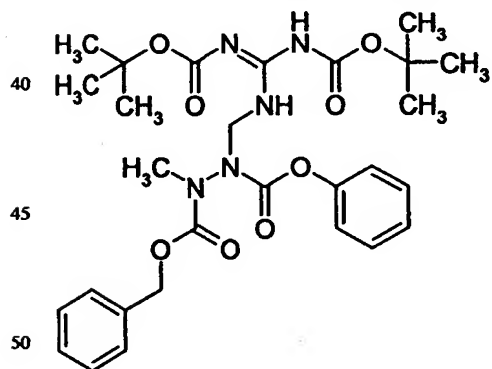
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.42 (s, 18 H), 3.16, 3.20, 3.22 und 3.23 (s, zus. 3 H), 3.51, 3.73, 3.76 und 3.82 (s, zus. 3 H), 4.95–5.38 (m, 4 H), 7.24–7.40 (m, 5 H), 8.90 (br. t, 1 H), 11.39 (br. s, 1 H).

MS (EI): m/z (%): 509 (0.05) [M⁺], 436 (0.5), 380 (2), 346 (7), 290 (7), 234 (13), 160 (22), 91 (32) [C₇H₇⁺], 59 (100), 57 (46), 41 (86).

Beispiel 13

35

N²-(2,3-Di-tert.-butoxycarbonylguanidino)methyl-N¹-methyl-N²-phenoxy-carbonylcarbazonsäure-benzylester



[0079] Diese Verbindung wurde aus der Verbindung des Beispiels 11 wie für Beispiel 12 beschrieben mit 91%iger Ausbeute dargestellt.

R_f = 0.32 (Diethylether-Dichlormethan 1 : 40).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.48 (s, 18 H), 3.27, 3.29, 3.34 und 3.38 (s, zus. 3 H), 5.03–5.42 (m, 4 H), 6.75–7.36 (m, 10 H), 9.0 (br. s, 1 H), 11.41 (br. s, 1 H).

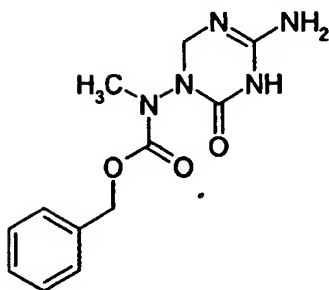
MS (EI): m/z (%): 571 (0.08) [M⁺], 498 (0.5), 315 (18), 160 (25), 91 (37) [C₇H₇⁺], 59 (100), 41 (86).

60

65

Beispiel 14

6-Amino-3-(N-benzyloxycarbonyl-N-methylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-on



[0080] Zu einer Lösung des Guanidins aus Beispiel 13 (5.58 g, 9.76 mmol) in Dichlormethan (12 ml) gibt man unter Rühren Trifluoressigsäure (12 ml). Die Lösung wird 8 h gerührt, i. Vak. konzentriert, mit Toluol (10 ml) versetzt und noch einmal eingengt. Der Rückstand wird in Acetonitril (80 ml) gelöst, mit 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (7 r l) versetzt und 15 h weitergerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Acetonitril und Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 2.07 g (76.5%) der Zielverbindung als einen farblosen Feststoff vom Schmp. 229–231°C (Zers.).

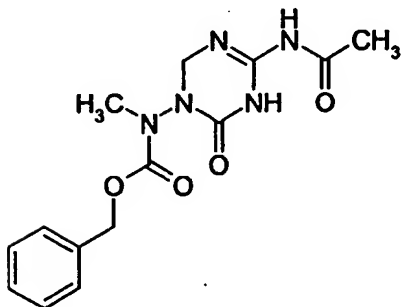
$R_f = 0.16$ (Methanol-Dichlormethan 1 : 10).

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 2.99$ und 3.04 (s, zus. 3 H), 4.50 – 4.65 (m, 2 H), 5.06 – 5.13 (m, 2 H), 5.4 – 6.8 (br. s, 3 H), 7.25 – 7.40 (m, 5 H).

MS (EI): m/z (%): 278 (0.3) $[\text{M} + \text{H}^+]$, 113 (72), 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$.

Beispiel 15

6-Acetamido-3-(N-benzyloxycarbonyl-N-methylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-on



[0081] Zu einer auf 40°C erwärmten Lösung der Verbindung aus Beispiel 14 (1.54 g, 5.65 mmol) in DMF (70 ml) wird Acetanhydrid (640 mg, 6.27 mmol) innerhalb von 2 min. zugegeben, und die Lösung 20 min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wird das DMF im Rotationsverdampfer i. Vak. bei 60°C Badtemperatur abdestilliert, und der Rückstand wird noch 2 h am Verdampfer gerührt, um die entstandene Essigsäure zu entfernen. Der ölige Rückstand erstarrt letzten Endes, wird dann mit Dichlormethan (10 ml) aufgekocht, mit Diethylether (50 ml) versetzt und über Nacht bei 0°C stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 1.35 g (75%) der Zielverbindung als einen farblosen Feststoff vom Schmp. 184–185°C.

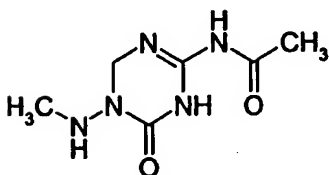
$R_f = 0.46$ (Methanol-Dichlormethan 1 : 10).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.09$ (s, 3 H), 3.16 und 3.18 (s, zus. 3 H), 4.78 – 5.18 (m, 4 H), 7.28 – 7.40 (m, 5 H), 9.0 – 11.5 (br., 2 H).

MS (EI): m/z (%): 320 (1) $[\text{M}^+\text{H}^+]$, 319 (0.3) $[\text{M}^+]$, 155 (99), 113 (21), 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$.

Beispiel 16

6-Acetamido-3-methylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-on



[0082] Eine Lösung der Verbindung aus Beispiel 15 (1.43 g, 4.48 mmol) in *N,N*-Dimethylacetamid (120 ml) hydriert man 3 h unter Zugabe von 10% Pd/C (160 mg) bei Raumtemperatur und 1 Atmosphäre H₂ bei schwachem Wasserstoffstrom und kräftigem Rühren. Man spült das System mit Stickstoff, filtriert das Gemisch durch Celite und engt das Filtrat

i. Vak. bei 50°C ein. Der schwarze ölige Rückstand wird mit Diethylether (20 ml) mit Dekantation gewaschen, in Dichlormethan (50 ml) aufgenommen, nochmals durch Celite® abgesaugt, eingengt und 2 h bei 50°C am Rotationsverdampfer getrocknet. Man erhält 660 mg (75%) der Zielverbindung als gelbliches Glas.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.20 (s, 3 H), 2.63 (d, J = 5.2 Hz, 3 H), 4.72 (br. m, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 10.4 (br., 2 H).

MS (EI): m/z (%): 185 (54) [M⁺], 155 (25), 128 (33), 114 (100), 72 (43).

Beispiel 17

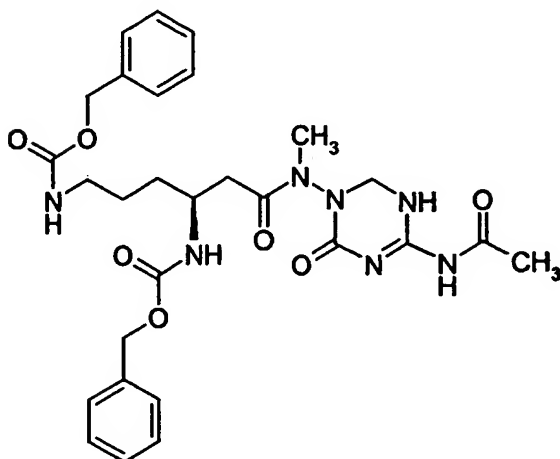
(3'S)-3-[N-Methyl-N-(3',6'-dibenzyloxycarbonylamino-hexanoyl)]-amino-6-acetylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-on

10

15

20

25



30 [0083] 150 mg (0,36 mmol) (3S)-3,6-Dibenzyloxycarbonylamino-hexansäure, 67 mg (0,36 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16, 93,55 mg (0,13 ml; 0,72 mmol) Hünig-Base und 412,84 mg (1,09 mmol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU) werden in 3 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) unter Argon-Atmosphäre gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft alles im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (HPLC mit HCl-Zugabe, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7).

35

Ausbeute: 12 mg = 4,8% d. Th. (farbloser Feststoff)

R_f (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,5

LC-MS: m/z = 582 [M+H]⁺; R_t = 2,410 min. (Methode A).

40

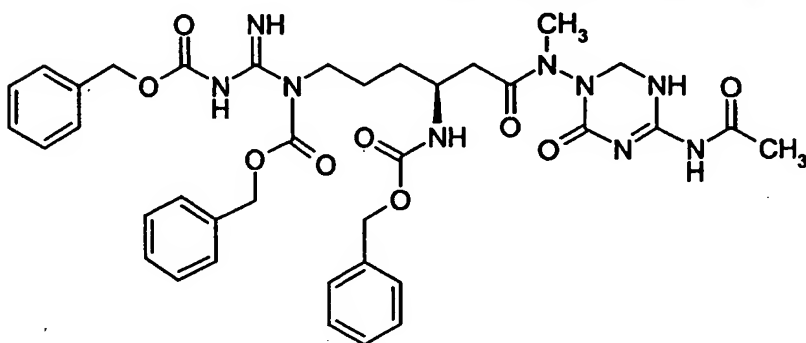
Beispiel 18

(3'S)-3-[N-Methyl-N-(3'-benzyloxycarbonylamino-6'-dibenzyloxycarbonyl-guanidino-hexanoyl)]-amino-6-acetylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-on

45

50

55



60

[0084] Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels 17 aus 150 mg (0,19 mmol) (3S)-3-Benzoyloxycarbonylamino-6-dibenzyloxycarbonylguanidino-hexansäure, 57,83 mg (0,19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16, 49,24 mg (0,07 ml; 0,38 mmol) Hünig-Base und 217,27 mg (0,57 mmol) HATU in 3 ml abs. DMF.

Ausbeute: 32 mg = 20,6% d. Th. farbloser Feststoff

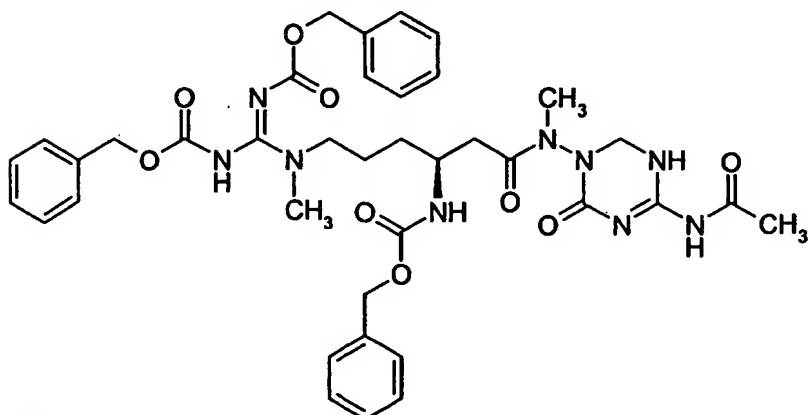
R_f (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,7

LC-MS: m/z = 758 [M+H]⁺; R_t = 2,883 min. (Methode A).

65

Beispiel 19

(3'S)-3-[N-Methyl-N-(3'-benzyloxycarbonylamino-6'-dibenzoyloxycarbonyl- α -methylguanidino-hexanoyl)]-amino-6-acetylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-on



[0085] Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels 17 aus 120 mg (0,2 mmol) (3S)-3-Benzoyloxycarbonylamino-6-dibenzoyloxycarbonyl- α -methylguanidino-hexansäure, 60,25 mg (0,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16, 51,30 mg (0,07 ml; 0,4 mmol) Hünig-Base und 150,92 mg (0,4 mmol) HATU in 3 ml abs. DMF.

Ausbeute: 49 mg = 21,8% d. Th. farbloser Feststoff

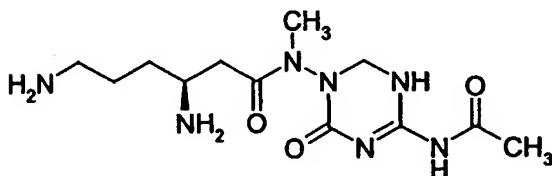
R_f (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,5

LC-MS: m/z = 772 [M+H]⁺; R_t = 2,410 min. (Methode B).

Herstellungsbeispiele

Beispiel I

(3'S)-3-[N-Methyl-N-(3',6'-diaminohexanoyl)]-amino-6-acetylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-on-Dihydrochlorid



x 2 HCl

[0086] 10 mg (0,02 mmol) der Verbindung des Beispiels 17 werden in 3 ml Methanol/Dichlormethan (1/1) gelöst, mit 4,57 mg (0,03 mmol) Palladiumdichlorid versetzt, und unter Rühren wird Wasserstoff übergeleitet (30 min.). Man filtriert über Kieselgur und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.

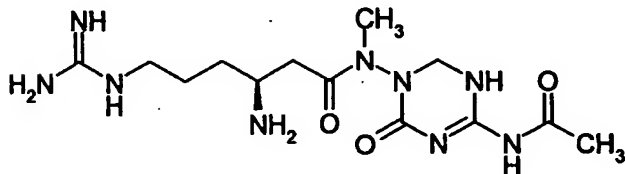
Ausbeute: 7 mg = 91,7% d. Th. farbloser Schaum

R_f (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. = 3/5/2) = 0,6

LC-MS: m/z = 314 [M+H]⁺; R_t = 0,301 min. (Methode A).

Beispiel II

(3'S)-3-[N-Methyl-N-(3'-amino-6'-guanidino-hexanoyl)]-amino-6-acetylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-on-Trihydrochlorid



x 3 HCl

[0087] Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels I aus 10 mg (0,013 mmol) der Verbindung aus Bei-

DE 101 41 271 A 1

spiel 18 und 3,51 mg (0,02 mmol) Palladiumdichlorid in 3 ml Methanol/Dichlormethan (1/1).

Ausbeute: 6 mg = 56,7% d. Th. farbloser Schaum

R_f (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. = 3/5/2) = 0,3

LC-MS: m/z = 356 [M+H]⁺; R_t = 0,306 min. (Methode B).

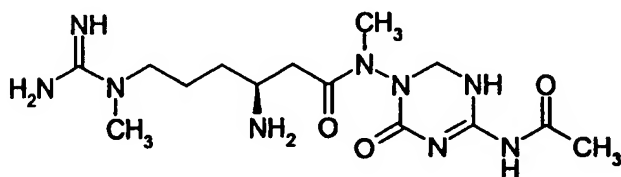
5

Beispiel III

(3'S)-3-[N-Methyl-N-(3'-amino-6'-α-methylguanidino-hexanoyl)]-amino-6-acetylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-on-Trihydrochlorid

10

15



x 3 HCl

20

[0088] Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels I aus 17 mg (0,022 mol) der Verbindung aus Beispiel 19 und 5,86 mg (0,03 mmol) Palladiumdichlorid in 3 ml Methanol/Dichlormethan (1/1).

Ausbeute: 12 mg = 93,3% d. Th. farbloser Schaum

R_f (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. = 3/5/2) = 0,5

25 LC-MS: m/z = 370 [M+H]⁺; R_t = 0,314 min. (Methode B).

HPLC-Methode A

Säule: Symmetry C18, 5 μM, 2,1 x 150 mm

30

Säulentemperatur: 50°C

Eluent A: Acetonitril

35

Eluent B: 0,3 g 30%-ige Salzsäure / 1 l Wasser

| Gradient: | t [min.] | A [%] | B [%] | Fluss [ml/min.] |
|-----------|----------|-------|-------|-----------------|
| | 0 | 10 | 90 | 0,9 |
| | 3 | 90 | 10 | 1,2 |
| | 6 | 90 | 10 | 1,2 |

40

HPLC-Methode B

Säule: Symmetry C18, 5 μM, 2,1 x 150 mm

45

Säulentemperatur: 70°C

Eluent A: Acetonitril

50

Eluent B: 0,3 g 30%-ige Salzsäure / 1 l Wasser

55

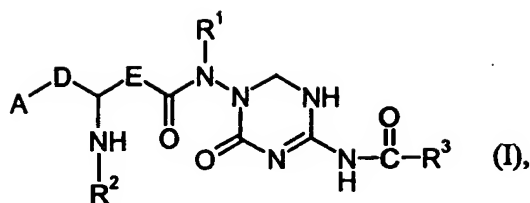
| Gradient: | t [min.] | A [%] | B [%] | Fluss [ml/min.] |
|-----------|----------|-------|-------|-----------------|
| | 0 | 2 | 98 | 0,9 |
| | 2,5 | 95 | 5 | 1,2 |
| | 5 | 95 | 5 | 1,2 |

60

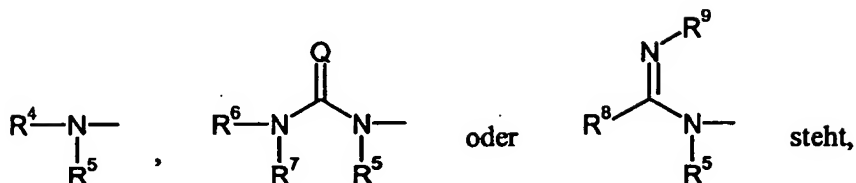
Patentansprüche

65

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher
 R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,
 A für eine Gruppe der Formel



worin

R^4 , R^5 , R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Benzyl und Pyridylmethyl besteht,

R^8 Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

Q für doppelt gebundenes O oder S oder für eine doppelt gebundene Gruppe der Formel $\text{N}-\text{R}^9$ steht,

R^9 jeweils die oben angegebene Bedeutung von R^4 hat,

D für eine (C_2-C_6) -Alkandiyl-Gruppe steht, die gegebenenfalls ein- bis zweifach gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkanoyloxy oder durch eine Oxo-Gruppe substituiert ist,

E für eine Bindung oder für die Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-$ steht,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

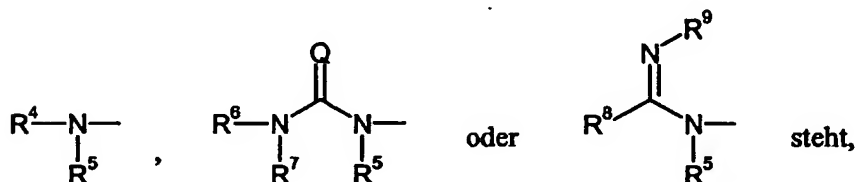
und

R^3 Wasserstoff, Amino, Acetyl amino, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeutet, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

R^1 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

A für eine Gruppe der Formel



worin

R^4 , R^5 , R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder Acetyl besteht,

R^8 (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

Q für doppelt gebundenes O oder für eine doppelt gebundene Gruppe der Formel $\text{N}-\text{R}^9$ steht,

R^9 jeweils die oben angegebene Bedeutung von R^4 hat,

D für (C_3-C_5) -Alkandiyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch eine Oxo-Gruppe substituiert ist,

E für eine Bindung steht oder für die Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-$ steht,

R^2 für Wasserstoff oder für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

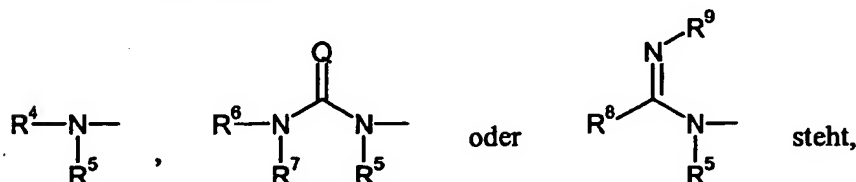
und

R^3 Amino, Acetyl amino, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_5) -Cycloalkyl bedeutet.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

für Methyl steht,

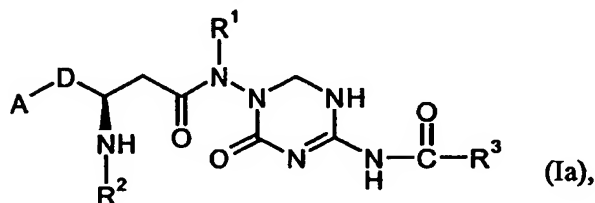
A für eine Gruppe der Formel



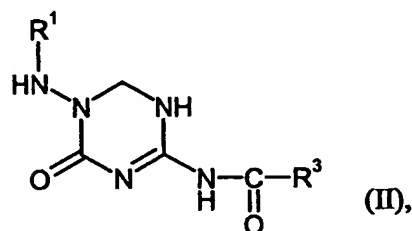
worin

R^4 , R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

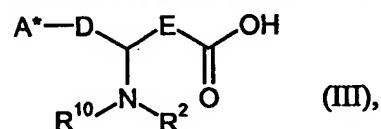
R^8 (C_1 - C_4)-Alkyl bedeutet,
 Q für eine doppelt gebundene Gruppe der Formel $N-R^9$ steht,
 R^9 jeweils die oben angegebene Bedeutung von R^4 hat,
 D für geradkettiges (C_3 - C_5)-Alkandiyl steht,
 E für die Gruppe der Formel $-CH_2-$ steht,
 R^2 für Wasserstoff steht,
 und
 R^3 Amino, Acetylamino, Methyl oder Cyclopropyl bedeutet.
 4. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher
 A , D , R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben
 und
 R^3 Amino oder Methyl bedeutet.
 5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher
 R^1 für Methyl steht.
 6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher
 R^2 für Wasserstoff steht.
 7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher
 E für die Gruppe der Formel $-CH_2-$ steht.
 8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher
 R^1 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher
 D , E und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
 R^{10} für eine Aminoschutzgruppe steht,
 und
 A^* für eine der oben unter A aufgeführten Formeln steht, wobei in diesen gegebenenfalls vorhandene freie Amino- und/oder Imino-Gruppen in geschützter Form vorliegen,
 in inerten Lösungsmitteln in Anwesenheit eines Amid-Kupplungsreagenzes umgesetzt und gegebenenfalls in einem letzten Schritt die jeweiligen Aminoschutzgruppen abspaltet.
 9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Bekämpfung von Erkrankungen.
 10. Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 und Hilfsstoffe.
 11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen.